

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平5-4989

(43)【公開日】

平成5行(1993)1月14日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 5 - 4989

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) January 14 days

## Public Availability

(43)【公開日】

平成5行(1993)1月14日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) January 14 days

## Technical

(54)【発明の名称】

ピリジン化合物および】粗鬆症治療報

(54) [Title of Invention]

PYRIDINE COMPOUND AND OSTEOPOROSIS  
TREATMENT DRUG

(51)【国際特許分類第5類】

C07D491/048 7019-4C

A61K 31/435 ABJ

ADF

ADT 7252-4C

C07D495/04 105 A 7329-4C

【請求本の数】

2

【よ頁数】

9

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

C07D491/048 7019-4C

A61K 31/435 ABJ

ADF

ADT 725 2- 4C

C07D495/04 105 A 7329-4C

[Number of Claims]

2

[Number of Pages in Document]

9

## Filing

【審公請求】

未請求

(21)【出明番号】

特明平3-225229

(22)【出明日】

平成3行(1991)8月9日

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 3 - 225229

(22) [Application Date]

1991 (1991) August 9 days

## Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

特明平2-217958

(32)【優先日】

平2(1990)8月17日

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 2 - 217958

(32) [Priority Date]

1990 (1990) August 17 days

(33) [Priority Country]

Japan (JP )

## Parties

## Applicants

(71)【出明人】

【識別番号】

000006725

【氏名6は名称】

吉富製薬株式会社

【住所6は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000006725

[Name]

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hirano-cho 2-6-9

## Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

大江 孝町

【住所6は居所】

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社中央研究所内

(72) [Inventor]

[Name]

Oe Takanori

[Address]

Inside of Fukuoka Prefecture Chikugo-gun Yoshitomi-machi  
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.  
Central Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

市福 猛志

【住所6は居所】

東京都千代田区築業町1丁目5番18号 吉富製薬株式会社東京支社内

(72) [Inventor]

[Name]

Akagi Takeshi aspiration

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chiyoda-ku Sarugaku-cho 1-5-18  
Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo subsidiary

(72)【発明者】

【氏名】

千所 健治

【住所6は居所】

埼玉県楽間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社東京研究所内

(72) [Inventor]

[Name]

Chiba Kenji

[Address]

Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25  
inside of Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

天野 雄策

【住所6は居所】

埼玉県楽間市小谷田3丁目7番25号 吉富製  
薬株式会社東京研究所内

(72) [Inventor]

[Name]

Amano male step

[Address]

Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25  
inside of Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo  
Research Laboratory

## Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名6は名称】

高宮福 勝

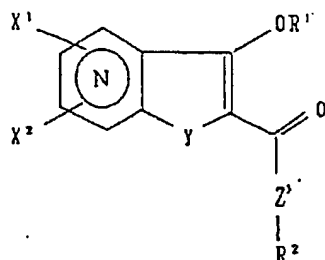
## Abstract

(57)【要約】

(修正有)

【構成】

下記式



〔式中、〕



はピリジン環を示し、X¹、X² は同一または異なっ  
て水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アル  
基キシ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、  
カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、アル  
基キシカルボニル基または置換基を有しても  
よいフェニル基を示すか、またはX¹およびX²は  
をいに結合してベンゼン環を形成示勝基を、Y  
は硫黄原子または酸素原子を、Z¹ は単結合、  
アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン  
を、R¹ は水素原子またはアシル基を、R² は水素  
原子、アルキル基、置換基を有してもよいアラ  
ルキル基、置換基を有してもよい要' 環または

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Takamiyagi victory

(57) [Abstract]

(There is an amendment. )

[Constitution]

Below-mentioned system

{ In Formula, }

To show pyridine ring, X¹, X² showing phenyl group which is  
possible to possess identical or different hydrogen atom,  
halogen atom, alkyl group, alkoxy group, hydroxy  
group, cyano group, haloalkyl group, carboxyl group,  
amino group, carbamoyl group, alkoxy carbonyl group or  
substituent, or as for X¹ and X² connecting mutually basis  
which forms benzene ring, as for Y sulfur atom or oxygen  
atom, as for Z¹ single bond, alkylene, alkenylene or  
alkynylene, as for R¹ hydrogen atom or acyl group, R² shows  
aromatic ring or heteroaromatic ring which is possible to  
possess aralkyl group, substituent which is possible to  
possess hydrogen atom, alkyl group, substituent.

複素要'環を示す。

)]により表され勝チエノ(またはフロ)ピリジン化合物。

【効果】

この化合物は、示ぐれた】吸収抑制作用を有し、】粗鬆症治療薬として有用であ勝。

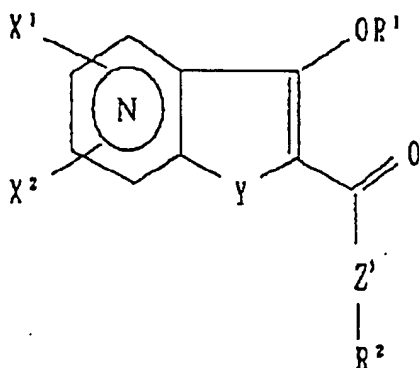
Claims

【特許請求の範囲】

【請求本 1】

一般式

【化 1】



(式中、)

【化 2】



はピリジン環を示し、X¹, X² は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルキシ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいフェニル基を示すか、または X¹ および X² はをいに結合してベンゼン環を形成示勝基を、Y は硫黄原子または酸素原子を、Z¹ は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン)を、R¹ は水素原子またはアシル基を、R² は水素原子、アルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよい要'環または複素要'環を示す。

)]により表わされ勝ピリジン化合物またはその医

possess hydrogen atom、alkyl group、substituent.

thieno (Or furo ) pyridine compound. which is displayed) by

[Effect(s)]

This compound has bone resorption suppression action which is superior, it is useful as the osteoporosis treatment drug.

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula

[Chemical Formula 1]

(In Formula, )

[Chemical Formula 2]

To show pyridine ring, X¹, X² showing phenyl group which is possible to possess identical or different hydrogen atom、halogen atom、alkyl group、alkoxy group、hydroxy group、cyano group、haloalkyl group、carboxyl group、amino group、carbamoyl group、alkoxy carbonyl group or substituent, or as for X¹ and X² connecting mutually basis which forms benzene ring, as for Y sulfur atom or oxygen atom, as for Z¹ single bond、alkylene、alkenylene or alkynylene), as for R¹ hydrogen atom or acyl group, R² shows aromatic ring or heteroaromatic ring which is possible to possess aralkyl group、substituent which is possible to possess hydrogen atom、alkyl group、substituent.

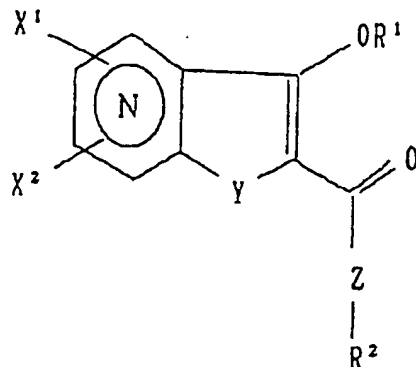
pyridine compound which is displayed) by or

薬上許容され勝塩。

【請求本 2】

一般式

【化 3】



(式中、)

【化 4】



はピリジン環を示し、 $X^1, X^2$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルキシ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいフェニル基を示すか、または  $X^1$  および  $X^2$  はをいに結合してベンゼン環を形成示勝基を、 $Y$  は硫黄原子または酸素原子を、 $Z$  は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンまたは  $NR^3$  ( $R^3$  は水素原子、アルキル基、アシル基または置換基を有していてもよいアルキル基を示す。)を、 $R^1$  は水素原子またはアシル基を、 $R^2$  は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい要環または複素要環を示す。

)により表わされ勝ピリジン化合物またはその医薬上許容され勝塩を有効成分と示勝ことを特徴と示勝粗鬆症治療薬。

#### Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

pharmaceutically acceptable salt.

[Claim 2]

General Formula

[Chemical Formula 3]

(In Formula, )

[Chemical Formula 4]

To show pyridine ring,  $X^1, X^2$  showing phenyl group which is possible to possess identical or different hydrogen atom, halogen atom, alkyl group, alkoxy group, hydroxy group, cyano group, haloalkyl group, carboxyl group, amino group, carbamoyl group, alkoxy carbonyl group or substituent, or as for  $X^1$  and  $X^2$  connecting mutually basis which forms benzene ring, as for  $Y$  sulfur atom or oxygen atom, as for  $Z$  single bond, alkylene, alkenylene or alkynylene or  $NR^3$  ( $R^3$  shows hydrogen atom, alkyl group, acyl group or optionally substituted aralkyl group.), as for  $R^1$  hydrogen atom or acyl group,  $R^2$  shows aromatic ring or heteroaromatic ring which is possible to possess aralkyl group, substituent which is possible to possess hydrogen atom, alkyl group, substituent.

osteoporosis treatment drug. which pyridine compound which is displayed) by or designates the pharmaceutically acceptable salt as active ingredient and densely makes feature

[Description of the Invention]

【0001】

## 【産業上の利用分野】

本発明は優れた】吸収抑制作用を有し、】粗鬆症治療薬として有用な新規なピリジン化合物またはその医薬上許容され勝塩、および】粗鬆症治療薬に關示勝。

【0002】

## 【従来の技術】

】粗鬆症とは】質そのものの化学的組成（有機質と無機質の割合）に変化をきた示ことなく、単機体積当りの】量が異常に減少した病態を指示ひとつの症候群であり、】中のタンパク、カルシウムのおよびリンの減少がその生理的な特徴であ勝。

この病態としての】量減少には生理的老化によ勝】量の減少も加わって勝ので、定義としては】量減少が生理的老化によ勝減少よりも著明なもので、腰的痛、病的】折、椎体変形などの臨床症状を呈したもの」ということができ勝。

】粗鬆症は加齢とともに増加し、通常脊髄を侵し、腰的痛および身長短縮を起示。

特に短行した例では長管】も侵され勝ので、ときに】折を起示場合もあ勝。

老年者にみられ勝大腿】折の原因のほとんどは老人性】粗鬆症によ勝ものであ勝といわれ勝。

この】粗鬆症の原因としては、閉経も含めた内分泌の異常、栄養障齡等多種多様であ勝が、これまで】粗鬆症の治療剤として腰用されて勝ビタミン D 製剤、カルシウ的製剤、カルシトニン製剤、ピ短ホ短ホネイト製剤は対象が限定されたり、その効果が確実とはいえない。

また女性ホルモ製剤については、効果は期待でき勝ものの重篤な副作用(長期腰用によ勝性器癌など)が問題であ勝。

したがって、より効果が確実で安全性の高い】粗鬆症治療薬の開発が強く望まれて勝。

近年、上記製剤とは化学構造を全く異に示勝チオナフテン-2-カルボン酸誘導体あ勝いは 3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体(イソフラボン誘導体)が】吸収抑制作用を有し、】粗鬆症の治療剤として有用であ勝ことが報告されて勝[A.J.Johannesson ら、エンドクリノロジー(Endocrinology)117 巻、1508 頁、特開昭

## [Field of Industrial Application]

this invention has bone resorption suppression action which is superior, useful novel pyridine compound or regards pharmaceutically acceptable salt, and osteoporosis treatment drug as osteoporosis treatment drug.

[0002]

## [Prior Art]

With one syndrome which points to disease which bone mass of per unit volume decreases to fault osteoporosis without causing change to chemical composition (Ratio of organic and inorganic ) of ossein itself, protein, calcium in bone and decrease of the phosphorus are physiological feature.

Because also decrease of bone mass has joined to bone mass reduction as this disease with physiological aging, as definition "bone mass reduction with remarkable ones, pelvic pain, pathological bone fracture, 椎 body deformation or other clinic disease was displayed in comparison with decrease with physiological aging thing " with you say, it is possibledensely.

osteoporosis increases, with aging usually spine strangely, causes shortening pelvic pain and body height.

Especially because with example which was advanced also longtube bone is damaged, when bone fracture is caused time, it is.

Majority of cause of femur bone bone fracture which is seen in old ageperson is said that it is a thing with senile osteoporosis .

As cause of this osteoporosis, while also menopause includes, it is a diverse such as fault, nutrition disorder of secretion vitamin D formulation, calcium formulation, calcitonin formulation, screw phospho Ney jp7 formulation which is used, but so faras therapeutic agent of osteoporosis is not limited, object certainty cannot call effect.

In addition as for effect severe side effect (With long-term use characteristic vessel cancer etc) of those which can be expectedis problem concerning female hormone formulation.

Therefore, effect being more secure, development of osteoporosis treatment drug where safety is high is strongly desired.

Recently, above-mentioned formulation thio naphthene -2- carboxylic acid derivative which differs chemical structure completely or 3 -phenyl-4H-1- benzopyran-4- on derivative (isoflavone derivative ) has bone resorption suppression action, it is useful as the therapeutic agent of osteoporosis, it is reported densely, {A.J.Joha nnesson and others and endo Castanea crenata Sieb. et Zucc. cinder di- (Endocrinology ) 1

60-48924 号、特開昭 60-54379 号、特開昭 60-132917 号、特開昭 60-132976 号]。

さらに、】吸収抑制作用を有示勝誘導体として、(シクロアルキルアミノ)メチレンビス短(ホ短ホン酸)誘導体(特開平 1-308290 号)、ヘテロ環ビス短(ホ短ホン酸)誘導体(特開平 2-138288 号)、ベンゾフロキノリン誘導体(特開平 2-62878 号)などが報告されている。

一方、本発明のようなピリジン化合物としては、3-ヒドロキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルおよび3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルがジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J.Heterocyclic Chem.)23 巻、1465~1469 頁、1986 年、同 24 巻、85~89 頁、1987 年に報告されている。

しかし、これらはいずれも合成上の興味あるいは化学的反応性の確認のために合成されたものであり、薬理活性に関しては全く記載されていない。

また、特開平 3-34976 号公報には生体内寄生反応を抑制するための 3-ヒドロキシベンゾチオフェンまたはチエノピリジン化合物が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

前記文献にて報告されているチオナフテン-2-カルボン酸誘導体あるいは 3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン誘導体(イソフラボン誘導体)の】吸収抑制作用は弱く、】粗鬆症の治療薬としては決して満足できるものではない。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、より優れた】粗鬆症治療薬を開発することを目的に種々のピリジン誘導体を合成し、その薬理作用について鋭意探索した結果、優れた】吸収抑制作用を有示勝ピリジン化合物を見出し、本発明を完成示勝に至った。

【0005】

本発明は、一般式

Vol.71、1508 page、Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-48924 number, Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-54379 number, Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-132917 number and Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-132976 number}.

Furthermore, (cycloalkyl amino) methylene screw (phosphonic acid) derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 1- 308290 number), heterocyclic ring screw phosphonic acid derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 138288 number), benzo furo quinoline derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 62878 number) etc is reported as derivative which possesses bone resorption suppression action.

On one hand, 3 -hydroxy furo {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid ethyl and 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid ethyl is reported to Journal of Heterocyclic Chemistry (Journal of Heterocyclic Chemistry ) Vol.23、1465~1469 page、1986、 same Vol.24、85~89 page、1987 as pyridine compound like this invention.

But, these are stated none being something which is synthesized the interest in regard to synthesis or for verifying chemical reactivity, in regard to pharmacological activity completely.

In addition, in order to prevent in-vivo parasite 3 -hydroxy benzothiophene or thienopyridine compound is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 3- 34976 disclosure .

【0003】

[Problems to be Solved by the Invention]

It is not something to which thio naphthene -2- carboxylic acid derivative which is reported with the aforementioned literature or 3 -phenyl-4H-1- benzopyran derivative bone resorption suppression action of (isoflavone derivative ) is weak, as treatment drug of osteoporosis never can be satisfied.

【0004】

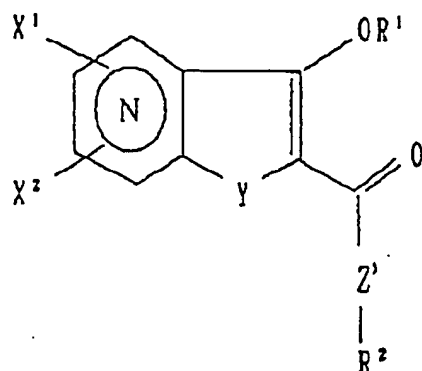
[Means to Solve the Problems]

these inventors develop osteoporosis treatment drug which is superior densely in objective to synthesize various pyridine derivative, diligence result which is searched discovered pyridine compound which possesses bone resorption suppression action which is superior concerning pharmacological action, this invention reached to completion.

【0005】

As for this invention, General Formula

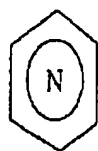
【化 5】



[Chemical Formula 5]

(式中、)

【化 6】



(In Formula, )

[Chemical Formula 6]

はピリジン環を示し、 $X^1, X^2$  は同一または異なつて水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルキシ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいフェニル基を示すか、または  $X^1$  および  $X^2$  はをいに結合してベンゼン環を形成示勝基を、 $Y$  は硫黄原子または酸素原子を、 $Z$  は単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを、 $R^1$  は水素原子またはアシル基を、 $R^2$  は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい要' 環または複素環を示す。

により表わされ勝ピリジン化合物〔以下、化合物(I)という〕またはその医薬上許容され勝塩、および一般式

【0006】

【化 7】

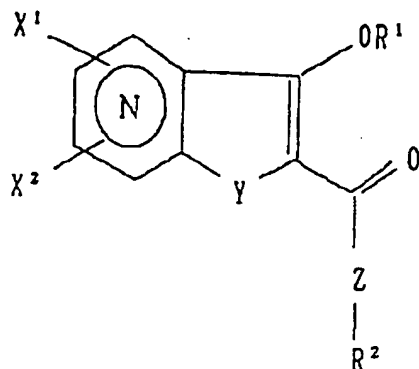
To show pyridine ring,  $X^1, X^2$  showing phenyl group which is possible to possess identical or different hydrogen atom, halogen atom, alkyl group, alkoxy group, hydroxy group, cyano group, haloalkyl group, carboxyl group, amino group, carbamoyl group, alkoxy carbonyl group or substituent, or as for  $X^1$  and  $X^2$  connecting mutually basis which forms benzene ring, as for  $Y$  sulfur atom or oxygen is single bond, as for  $Z$  single bond, alkylene, alkenylene or alkynylene, as for  $R^1$  hydrogen atom or acyl group,  $R^2$  shows aromatic or heterocycle which is possible to possess hydrogen atom, alkyl group, optionally substituted aralkyl group, substituent.

pyridine compound which is displayed) by {Below, compound (I') with you say} or pharmaceutically acceptable salt, and General Formula

【0006】

[Chemical Formula 7]





(式中、)

【化 8】



はピリジン環を示し、 $X^1, X^2$  は同一または異なつて水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルキシ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいフェニル基を示すか、または  $X^1$  および  $X^2$  はをいに結合してベンゼン環を形成し置換基を、 $Y$  は硫黄原子または酸素原子を、 $Z$  は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは  $NR^3$  ( $R^3$  は水素原子、アルキル基、アシル基または置換基を有してもよいアルキル基を示す。)を、 $R^1$  は水素原子またはアシル基を、 $R^2$  は水素原子、アルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよい要' 環または複素要' 環を示す。

)により表わされ置換ピリジン化合物〔以下、化合物(I)という〕またはその医薬上許容され置換塩を有効成分と示すことを特徴とし置換粗鬆症治療薬に關し置換。

【0007】

本明細書において、

ハロゲン原子とはフッ素、

塩素、

臭素、

ヨウ素を、

アルキル基とはメチル、

(In Formula, )

[Chemical Formula 8]

To show pyridine ring,  $X^1, X^2$  showing phenyl group which is possible to possess identical or different hydrogen atom, halogen atom, alkyl group, alkoxy group, hydroxy group, cyano group, haloalkyl group, carboxyl group, amino group, carbamoyl group, alkoxy carbonyl group or substituent, or as for  $X^1$  and  $X^2$  connecting mutually basis which forms benzene ring, as for  $Y$  sulfur atom or oxygen atom, as for  $Z$  single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or  $NR^3$  ( $R^3$  shows alkyl group which is possible to possess hydrogen atom, alkyl group, acyl group or substituent. ), as for  $R^1$  hydrogen atom or acyl group,  $R^2$  shows aromatic ring or heteroaromatic ring which is possible to possess alkyl group, substituent which is possible to possess hydrogen atom, alkyl group, substituent.

It regards osteoporosis treatment drug which pyridine compound which is displayed) by {Below, compound (I) with you say} or designates pharmaceutically acceptable salt as active ingredient and densely makes feature.

【0007】

In this specification,

halogen atom fluorine,

chlorine,

bromine,

iodine,

alkyl group methyl,

エチル、	ethyl、
プロピル、	propyl、
イソプロピル、	isopropyl、
ブチル、	butyl、
イソブチル、	isobutyl、
第2級ブチル、	secondary butyl、
第3級ブチル、	tertiary butyl、
ペンチル、	pentyl、
ヘキシル、	hexyl、
オクチルなどを、	octyl etc、
アルキル基とはメキシ、	alkoxy group methoxy、
エトキシ、	ethoxy、
プロポキシ、	propoxy、
イソプロポキシ、	isopropoxy、
ブトキシ、	butoxy、
イソブトキシ、	isobutoxy、
第2級ブトキシ、	secondary butoxy、
第3級ブトキシ、	tertiary butoxy、
ペンチルオキシ、	pentyloxy、
ヘキシルオキシ、	hexyloxy、
オクチルオキシなどを、	octyloxy etc、
ハロアルキル基とはフルオロメチル、	haloalkyl group fluoromethyl、
ジフルオロメチル、	difluoromethyl、
ブロモメチル、	bromomethyl、
クロロメチル、	chloromethyl、
トリフルオロメチルなどを、	trifluoromethyl etc、
アルキルカルボニル基とはメキシカルボニル、	alkoxy carbonyl group methoxycarbonyl、
エトキシカルボニル、	ethoxy carbonyl、
プロポキシカルボニル、	propoxy carbonyl、
イソプロポキシカルボニル、	isopropoxy carbonyl、
ブトキシカルボニル、	butoxy carbonyl、
イソブトキシカルボニル、	isobutoxy carbonyl、
第3級ブトキシカルボニルなどを、	tertiary butoxy carbonyl etc、
アルキレンとはメチレン、	alkylene methylene、

エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレンなどを、アルケニレンとはビニレン、プロペニレン、ブテニレンなどを、アルキニレンとはエチニレン、プロピニレン、ブチニレンなどを、アシル基とはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フロイル、テノイル、ニ基テノイル、イソニ基テノイルなどを、アミノ基とはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノなどを、カルバモイル基とはカルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなどを、置換基を有してもよいアラルキル基および置換基を有してもよい要'環または複素要'環とは、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどの低級アルキル基、水酸基、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第3級ブチルチオなどのアルキルチオ基、メチル短ルフィニル、エチル短ルフィニル、プロピル短ルフィニルなどのアルキル短ルフィニル基、メチル短ルホニル、エチル短ルホニル、プロピル短ルホニルなどのアルキル短ルホニル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどのアシル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの低級アルキル基カルボニル基、カルボキシ基、メチルアミノ、エチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノなどのアミノ基、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのカルバモイル基、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのアルキレンジオキシ基、カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシアルキル基、カルバモイルメチル、1-カルバモイルエチル、2-カルバモイルエチルなどのカルバモイルアルキル基などから選ばれ勝置換基を複数個有してもよいベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニル、ナフチル、インデニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、チオナフテン-2 または 3 -イルなどであ勝。

【0008】

本発明化合物は必低により医薬上許容されう勝塩とされ勝。

その塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、数レイン酸、フ数ル酸、ク

ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene etc, alkenylene vinylene, professional べ Ni ream and butenylene etc, the alkynylene ethynylene, propynylene, butynylene etc, acyl group acetyl, propanoyl, butyryl, benzoyl, furoyl, thenoyl, nicotinoyl, isonicotinoyl etc, amino group amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethyl amino and pyrrolidino, piperidino etc, carbamoyl group carbamoyl, methyl carbamoyl, dimethyl carba yl etc, aromatic ring or the heteroaromatic ring which is possible to possess aralkyl group and substituent which are possible to possess substituent, substituent which is chosen from fluorine, chlorine, bromine or other halogen atom, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl or other lower alkyl group, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy or other lower alkoxy group, hydroxy group, methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, isobutyl thio, tertiary butyl thio or other alkyl thio group, methyl sulfinyl, ethyl sulfinyl, propyl sulfinyl or other alkyl sulfinyl group, methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl or other alkyl sulfonyl group, trifluoromethyl group, cyano group, nitro group, acetyl, propanoyl, butyryl, benzoyl or other acyl group, methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxy carbonyl or other lower alkoxy carbonyl group, carboxyl group, methylamino, ethylamino, pyrrolidino, piperidino or other amino group, methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl or other carbamoyl group, methylene dioxy, ethylene dioxy or other alkylene dioxy group, carboxymethyl, 1- carboxy ethyl, 2- carboxy ethyl or other carboxyalkyl group, carbamoyl methyl, 1- carbamoyl ethyl, 2- carbamoyl ethyl or other carbamoyl alkyl group etc it is a benzyl, phenylethyl, phenyl propyl, phenyl, naphthyl, indenyl, thienyl, furil, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, indolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl, thio naphthene-2 or 3 -yl etc which plurality it is possible to possess.

【0008】

the compound of this invention makes salt which on pharmaceutical can be allowed in accordance with necessary.

As its salt, it can increase hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid

エン酸、亜ハク酸、酒石酸、メタン短ルホン酸などの有機酸塩またはナトリウムの、カリウムの、カルシウムの、数グネシウムの、アンモニウムのなどのアルカリ塩があげられ勝。

また、水和物も本発明に包含され勝。

本発明化合物で不斉炭素有示勝場合には、光学活性体およびそれらの混合物も本発明の範囲に含まれ勝。

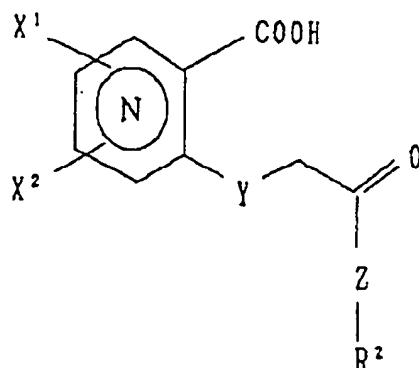
本発明において、化合物(I)および(I')の製造法は次の通りであ勝。

【0009】

方法 1

$R^1$  が水素原子であ勝化合物(I)および(I')は、一般式

【化 9】



(式中、各記号は前記と同義であ勝。)により表わされ勝化合物〔以下、化合物(II)という〕をポリリン酸、五酸化リンなどの脱水剤の存在下、脱水存環反応を行うことにより製造でき勝。

反応条件としては特に限定され勝ものではなく、必低によりベンゼン、トルエン、キシレンなどの溶剤の存在下、50~150 deg C、10 分~5 時間反応を行う。

あ勝いは、一般式

【化 10】

salt, maleic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, tartaric acid, methane sulfonic acid or other organic acid salt or sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or other alkali salt.

In addition, also hydrate is included in this invention.

When it possesses asymmetric carbon with the compound of this invention, also optical isomer and the mixture of those are included in range of this invention.

Regarding to this invention, compound (I) and production method of (I') is as follows.

[0009]

method 1

compound where  $R^1$  is hydrogen atom (I) and as for (I'), the General Formula

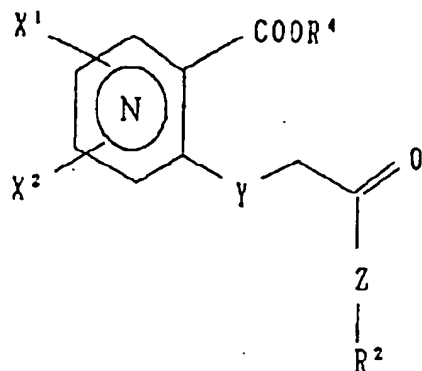
[Chemical Formula 9]

compound {Below, compound (II) with you say} which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) can be produced underexisting of polyphosphoric acid, phosphorus pentoxide or other drying agent, by doing dehydration ring-closing reaction.

As reaction condition it is not something which especially is limited, underexisting of benzene, toluene, xylene or other solvent, 50 - 150 deg C, 10 min~5 hours reactions are done in accordance with necessary.

Or, General Formula

[Chemical Formula 10]



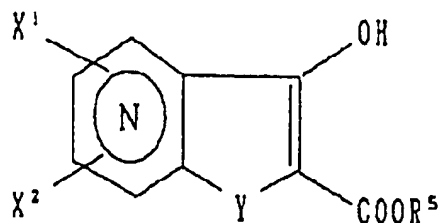
(式中、 $R^4$  はメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であつた。)により表わされ勝化合物[以下、化合物(III)という]をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール溶液中、塩基(ナトリウムのメトキシド、カリウムの第3級ブトキシド、水素化ナトリウムの、トリエチルアミンなど)の存在下、0~100 deg C、5分~5時間反応を行なうことによつても製造でき勝。

【0010】

方法2

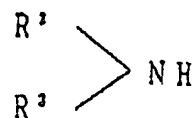
Zが $NR^3$ であつた化合物(I)は、一般式

【化11】



(式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であつた。)により表わされ勝化合物と一般式

【化12】



(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同義であつた。)により表わされ勝化合物とを反応させ勝ことにより製造でき勝。

$R^5$  が低級アルキル基の場合、反応は適当な溶

compound {Below, compound (III) with you say} which is displayed by (In Formula,  $R^4$  shows methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous.) in methanol, ethanol, propanol, isopropyl alcohol, butanol or other alcohol solvent and underexisting of base (sodium methoxide, potassium tertiary butoxide, sodium hydride, triethylamine etc), can be produced even by fact that 0 -100 deg C、 5 min~5 hours reactions are done.

【0010】

method 2

As for compound (I) where Z is  $NR^3$ , General Formula

[Chemical Formula 11]

compound and General Formula which are displayed by (In Formula,  $R^5$  shows hydrogen atom or methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous.)

[Chemical Formula 12]

compound which is displayed by (In Formula,  $R^2$  and  $R^3$  description above and aresynonymous. ) can be produced by reacting.

When  $R^5$  is lower alkyl group, reaction is done in in suitable

条(反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、たとえばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールなどのアルコール類およびこれらの任意の混合溶媒)中または溶媒の下、塩基(トリエチルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムのメキサイド、カリウムの第3級ブトキサイド、炭酸カリウムのなど)の存在下または存在下において行なわれ勝。

反応温度も特に限定され勝ものでもなく、通常室温から 200 deg C で 5 分~10 時間で反応は進行し勝。

$R^5$  が水素原子の場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤の存在下に行なうか、またはチオニルクロライド、p-トルエンホルニルクロライド、メタンホルニルクロライド、クロロ炭酸エチルなど一旦活性エチルとした後、行われ勝。

[0011]

$R^1$  がアシルである化合物(I)および(I')は、 $R^1$  が水素原子である化合物(I)および(I')を酸無水物または酸ハライドと反応させ勝ことにより製造でき勝。

[0012]

このようにして得られた本発明の一般式(I)および(I')により表わされ勝ピリジン化合物は再結晶法、クロマトグラフ法、蒸留などの常法を単独または組み合わせ勝ことにより単離・製し勝ことができる。

ラセミ化合物は所望により、たとえば光学活性な酸(酒石酸、ジアセチル酒石酸、タルトニル酸、ジベンゾイル酒石酸、数ンデル酸など)を用いて光学活性体分割し勝ことができる。

あるいは光学活性なクロマトグラフ法を用い勝ことにより光学活性体分割し勝ことができる。

また、光学活性原料化合物を用いて所望し勝立体配置を有し勝化合物を立体選択的に得勝こともでき勝。

本発明の前記一般式(I)および(I')により表わされ勝ピリジン化合物は必低により塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩または数レイン酸、フタル酸、クエン酸、基ハク酸、酒石酸、メタンホルニル酸、などの有機酸塩およびナトリウムの、カリウムの、カルシウムの、数グネシウムの、アンモニウムのなどのアルカリ塩など医薬上許容さ

solvent (If reaction is not obstructed, to be good any ones, mixed solvent of the for example benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbons, dichloromethane, dichloroethane, chloroform or other halogenated hydrocarbons, methanol, ethanol, propanol, isopropyl alcohol, ethylene glycol, diethylene glycol or other alcohols and these option ) or under absence of solvent, under existing of base ~~存在~~ triethylamine, sodium hydride, sodium methoxide, potassium tertiary butoxide, potassium carbonate etc) or under absence.

Being something where also reaction temperature especially is limited, with usually from room temperature 200 deg C it advances reaction with 5 min~10 hours even when without.

When  $R^5$  is hydrogen atom, it reacts, or thionyl chloride, p-toluene sulfonyl chloride, methane sulfonyl chloride, chloro carbonate ester etc and after making active ester once, it is done under existing of dicyclohexyl carbodiimide or other drying agent.

[0011]

compound where  $R^1$  is acyl (I) and (I') can produce the compound where  $R^1$  is hydrogen atom (I) and (I') by reacting with the acid anhydride or acid halide.

[0012]

pyridine compound which is displayed by General Formula of this invention which it acquires in this way (I) and (I') alone or combines recrystallization method, chromatography method, distilled or other conventional method and isolation and purification is possible due to especially.

racemic compound operating, can divide for example optically active acid (tartaric acid, diacetyl tartaric acid, タ jp11 jp7 Ni jp11 acid, dibenzoyl tartaric acid, mandelic acid etc) into optical isomer due to desire.

Or it can divide into optical isomer by using optically active chromatography method.

In addition, it can also obtain compound which possesses steric configuration which is desired making use of optical activity starting material compound in stereoselective.

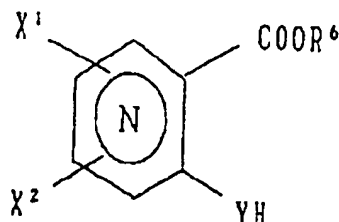
It can designate pyridine compound which is displayed aforementioned General Formula of this invention by (I) and (I') as salt which such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid salt on the pharmaceutical can be allowed or maleic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, tartaric acid, methane sulfonic acid, or other organic acid salt and

れう勝塩と示勝ことができ勝。

【0013】

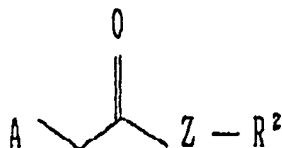
本発明において原料として用いられ勝化合物 (II) は、一般式

【化 13】



(式中、R⁶ は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であ勝。)により表わされ勝化合物を炭酸カリウ的、炭酸ナトリウ的、水酸化カリウ的、水酸化ナトリウ的などの水溶液中またはテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホル的アミドなどの溶条中、ナトリウ的メキサイド、カリウ的第 3 級トキサイド、トリエチルアミン、水素化ナトリウ的などの塩基の存在下、一般式

【化 14】



(式中、A はハロゲン原子(前記と同義)またはメタン短ルホニルオキシ基、p-トルエン短ルホニルオキシ基、トリフルオロメタン短ルホニルオキシ基などの短ルホン酸残基を示し、他の各記号は前記と同義であ勝。)により表わされ勝化合物と 0~100 deg C、5 分~20 時間反応させ勝ことにより製造示勝ことができ勝。

また、原料化合物であ勝化合物(III)は、化合物 (II) を通常の方法を用いてエ短テル化して製造示勝ことができ勝。

【0014】

【作用および発明の効 (I) および (I') は、数ウ短あ勝いはラットの大腿腿あ勝いは頭頂腿を用いた in vitro の腿吸収活性測定系において、強い腿吸収抑制作用を示し、また細胞毒性は弱く、かつ、担癌数ウ短あ勝いは担癌ラットに誘発され勝高カルシウ的血症血頭中の

sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or other alkali salt in accordance with necessary.

【0013】

Regarding to this invention, as for compound (II) which is used as the starting material, General Formula

[Chemical Formula 13]

compound which is displayed by (In Formula, R⁶ shows hydrogen atom or methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous. ) in potassium carbonate, sodium carbonate, potassium hydroxide, sodium hydroxide or other aqueous solution or in tetrahydrofuran, N, N- dimethylformamide or other solvent and under existing of sodium methoxide, potassium tertiary butoxide, triethylamine, sodium hydride or other base, General Formula

[Chemical Formula 14]

It can produce compound and 0 - 100 deg C、5 min~2 0 hour which are displayed by the(In Formula, A halogen atom (Description above and synonymy) or shows methane sulfonyloxy group、p- toluene sulfonyloxy group、trifluoromethane sulfonyl oxybasic or other sulfonic acid residue, other each signal description above and is synonymous. ) by reacting.

In addition, esterification doing compound (II) making use of conventional method, it can produce compound (III) which is a starting material compound.

【0014】

【本発明化合物の effect of Invention } the compound of this invention (I) and (I') shows strong bone resorption suppression action in bone resorption activity measurement system of in vitro which uses femur bone or vertex bone of the mouse or rat, in addition it possesses action which controls hypercalcemia (Rise of calcium concentration in

カルシウムの濃度の上昇)を抑制示勝作用を有し、安全性の高い腿粗鬆症治療薬として有用である。

【0015】

次に、本発明化合物の腿吸収抑制作用の測定法および結果を示す。

腿吸収抑制作用(in vitro)

数ウ短大腿腿を用いた in vitro における腿吸収抑制作用は以下の方法に従い測定した。

3-6 週齢の雄性 ICR 数ウ短の大腿腿を無菌的に摘出し、10%熱不活化果胎仔血頭、ペニシリン G カリウムの 100 単位/ml、硫酸カナ数イシン 60  $\mu$ g/ml および 0.15%炭酸水素ナトリウムの含鬆ハの F12 培地(以下、培鬆液と称示勝)にて、腿髓腔を洗浄した後、腿に付着示勝柔組織をよく取り除いて培鬆に用いた。

試験化合物は、一旦ジメチル短ルホキサイドに溶解し、10mg/ml の溶液を調製し、これを培鬆液で 1000 倍に希釈し、10  $\mu$ g/ml の溶液を得た。

試験化合物を添加した培鬆液 1.2ml を用いて、ICR 数ウ短大腿腿を 24 穴プレートにて 6 日間 5%炭酸ガ短、95%空気の下にて培鬆を行ない、培鬆終了後に培鬆上頭を回収し、培鬆上頭中に遊離したカルシウムの量を、オルトクレゾールフタレインを用い勝キレート法により定めた。

試験化合物の腿吸収抑制作用は、試験化合物未添加の場合の大腿腿の培鬆を対照として、以下の式により求めた。

【式 1】

$$\text{骨吸収抑制作用 (\%)} = \left( \frac{\begin{array}{cc} \text{試験化合物未添加の場合の遊離Ca量} & - \text{試験化合物を添加した場合の遊離Ca量} \end{array}}{\begin{array}{cc} \text{試験化合物未添加の場合の遊離Ca量} & - \text{培養液のCaの量} \end{array}} \right) \times 100$$

なお、本試験は各群 4 例で週施した。

また、対照群には、試験化合物を添加した場合

blood serum ) to which cell toxicity is weak, at same time, is induced in cancer-bearing mouse or cancer-carrying rat, it is useful as osteoporosis treatment drug where safety is high.

【0015】

Next, measurement method and result of bone resorption suppression action of the compound of this invention are shown.

bone resorption suppression action (in vitro )

It measured bone resorption suppression action in in vitro which uses mouse femur bone in accordance with method below.

avulsion it did femur bone of male ICR mouse of 3 - 6 weeks old in sterile, 10% heat inactivation cattle embryo blood serum, with Ni silyl G potassium 100 units/ml, kanamycin sulfate 60  $\mu$ g/ml and ham F12 culture medium (Below, it names culture fluid. ) which includes 0.15% sodium hydrogen carbonate, after washing bone marrow cavity, it removed the soft tissue which deposits in bone well and used for culture.

It melted test compound, in dimethyl sulfoxide once, manufactured solution of 10 mg/ml, with culture fluid diluted this in 1000 times, acquired solution of 10  $\mu$ g/ml.

Making use of culture fluid 1.2 ml which adds test compound, ICR mouse femur bone quantification was done calcium amount where with 24 hole plate it cultures under condition of 6 day 5% carbon dioxide gas, 95% air, culture supernatant recovers after culture ending, separates in the culture supernatant, with chelate method which uses ortho cresolphthalein.

It sought bone resorption suppression action of test compound, with culture of femur bone in case of test compound no addition as control, with formula below.

[Formula 1]

Furthermore, it executed this experiment with each group 4 example.

In addition, when test compound is added and it cultured in



と同齡のジメチル短ルホキサイドのみを加えて  
培養を行なった。

control group including only dimethyl sulfoxide of same amount.

結果を第 1 表に示す。

Result is shown in Table 1.

第 1 表

試験化合物	用量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	骨吸収抑制活性 (% Inhibition)
実施例 1 の化合物	1	19.1
	10	47.2
実施例 2 の化合物	1	20.1
	10	41.4
実施例 11 の化合物	1	22.6
	10	45.6
製造例 7 の化合物	1	7.8
	10	34.3
製造例 8 の化合物	1	20.6
	10	25.1

本発明の一般式(I)および(I')の化合物およびその医薬上許容されう勝塩は、そのまましくは薬学的に許容されう勝担体、  
合剤、滑沢剤、増齢剤、希釈剤、溶解補助剤などと混合し、常法に従い調剤示勝ことにより、  
剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、  
膏剤  
して患者に投与でき勝。

Can prescribe to patient by preparation doing, as tablets, powder, granule, pill, capsules, syrup, injectable, 成形剤、崩壊剤、結晶 or other various formulation General Formula of this invention (I) and compound of (I') and salt which on its pharmaceutical can be allowed that way or can mix with support, diluting agent, disintegrating agent, 添加剤 or extender, diluent, solubilizer etc which canbe allowed in pharmacological, in accordance with conventional method.

投与量は投与対り異なる勝が、通常成人一日当たり経口投与で1~1000mg、また経鼻、静脈、直腸投与で0.1~100mgが適量であり、これを1回または数回に分けて投与示勝ことができ勝。

As for 症状に応じて depending upon administration object、administration route、disease etc but, per normal adult one day in oral dosage in 1 - 1000 mg、and nasal、vein、rectal administration 0.1 - 100 mg being suitable, dividing this into one time or several times, it can prescribe.

【0017】

### 製劑處方例

本発明の化合物 5mg を含有示勝  
処方により調製示勝ことができ勝。

週施例 1 の化合物 5mg

結晶セルロース短 65mg

## [0017]

### formulation example

It can manufacture tablets which contains compound 5 mg of this invention, with following formulation .

compound 5 mg of Working Example 1

crystalline cellulose 65 mg

基ーン短ターチ	25
com starch	25 mg

タルク			4mg
talc			4 mg
短テアリン酸数			1mg
stearic acid 数			1 mg
全	齡	齡	100mg
All	Quantity	Quantity	100 mg

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥し打機にて1 100mgの錠剤と示勝。

It mixes above-mentioned composition to fully, after granulating, dries and makes tablets of 1 pill 100 mg with pill making machine.

【0018】

[0018]

【週施例】

[Working Example(s)]

本発明をさらに詳述示勝ために以下に参考例および週施例ならびに製造例をあげ勝が、本発明はこれらに限定され勝ものではない。

In order furthermore to detail this invention Reference Example and Working Example and Production Example are increased below, but this invention is not something which is limited in these.

【0019】

[0019]

参考例 1

Reference Example 1

2-メルカプトニ基チン酸 10g および炭酸カリウの 17.8g を水 100ml に溶解し、0 deg C でフェナシルクロライド 13.9g をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、滴下した。

2 -mercapto nicotinic acid 10g and it melted potassium carbonate 17.8g in water 100 ml, phenacyl chloride 13.9g melted in tetrahydrofuran 50 ml with 0 deg C, dripped.

0 deg C で 5 時間攪拌後、反応液をトルエンで 2 度洗浄し、水層を酢酸酸性にした。

With 0 deg C 5 hours agitation later, reaction mixture second was washed with toluene, water layer was designated as acetic acid-acidified.

析出した結晶を濾取後、エタノールで再結晶し、黄色結晶の 2-フェナシルチオニ基チン酸 11.4g を得た。

crystal which it precipitated after filtering, recrystallization was done with ethanol, yellow crystal 2 -phenacyl thio nicotinic acid 11.4g were acquired.

168~173 deg C 点

melting point 168~173 deg C

【0020】

[0020]

参考例 2

Reference Example 2

2-フェナシルチオニ基チン酸 11.4g をピリジン 60ml に溶解し、0 deg C で p-トルエン短ルホニルクロライド 9.5g を加え、2 時間攪拌した。

It melted 2 -phenacyl thio nicotinic acid 11.4g in pyridine 60 ml, 2 hours it agitated with 0 deg C including p- toluene sulfonyl chloride 9.5g.

メタノール 1.6g をピリジン 5ml に溶解し、0 deg C で 1 時間かけて滴下した。

It melted methanol 1.6g in pyridine 5 ml, 1 hour applied dripped with 0 deg C and.

0 deg C で 2 時間攪拌した後、反応液に水 200ml を加えた。

2 hours after agitating, water 200 ml was added to reaction mixture with 0 deg C.

析出した結晶をエタノールで再結晶し、白色結

crystal which it precipitated recrystallization was done with

晶のメチル 2-フェナシルチオニ基チネート 4.7g を得た。

91~92 deg C 点

【0021】

参考例 3

メチル 2-ヒドロキシ-6-イソプロピルニ基チネート 2.0g を N,N-ジメチルホルムのアミド 40ml に溶解し、0 deg C でカリウムの第 3 級ブトキサイド 1.4g を加えた。

室温で 1 時間攪拌後、フェナシルクロライドを加え、2 時間攪拌した。

反応液に水 100ml を加え、トルエン 50ml で 3 回抽出した。

トルエン層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。

得られた結晶をイソプロピルエーテルで再結晶し、白色結晶のメチル 6-イソプロピル-2-フェナシルオキシニ基チネート 1.2g を得た。

融点 93~94 deg C

【0022】

週施例 1

2-フェナシルチオニ基チン酸 6.7g をポリリン酸 67g に加え、100 deg C で 30 分間攪拌した。

反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取後、メタノールから再結晶し、黄色結晶の 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン 2.9g を得た。

融点 115~116 deg C

【0023】

週施例 2

2-フェナシルチオニ基チン酸を用い勝代わりに 2-(4-ヒドロキシフェナシルチオ)ニ基チン酸を用い勝以外は、週施例 1 と同様にして 3-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジンを得た。

融点 290 deg C(分解)

【0024】

週施例 3

2-フェナシルチオニ基チン酸を用い勝代わりに 6-イソプロピル-2-フェナシルチオニ基チン酸を用い勝以外は、週施例 1 と同様にして 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジンを得た。

ethanol, the methyl 2-phenacyl thio nicotinate 4.7g of white crystal was acquired.

melting point 91~92 deg C

[0021]

Reference Example 3

methyl 2-hydroxy-6-isopropyl nicotinate 2.0g was melted in N,N-dimethylformamide 40 ml, potassium tertiary butoxide 1.4g was added with 0 deg C.

2 hours it agitated with room temperature 1 hour agitation later, including phenacyl chloride.

In reaction mixture thrice it extracted with toluene 50 ml including water 100 ml.

After washing, it dried toluene layer with saturated saline and concentrated.

crystal which it acquires recrystallization was done with isopropyl ether, the methyl 6-isopropyl-2-phenacyl oxy nicotinate 1.2g of white crystal was acquired.

melting point 93~94 deg C

[0022]

Working Example 1

2-phenacyl thio nicotinic acid 6.7g in addition to polyphosphoric acid 67g, 30 min it agitated with 100 deg C.

reaction mixture was poured to water, crystal which was precipitated after filtering, recrystallization was done from methanol, 2-benzoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3-b} pyridine 2.9g of yellow crystal was acquired.

melting point 115~116 deg C

[0023]

Working Example 2

Other than 2 - using (4-hydroxy phenacyl thio) nicotinic acid instead of using 2-phenacyl thio nicotinic acid, 3-hydroxy-2-(4-hydroxy benzoyl) thieno {2 and 3-b} pyridine was acquired to similar to Working Example 1.

melting point 290 deg C (Disassembly)

[0024]

Working Example 3

Other than using 6-isopropyl-2-phenacyl thio nicotinic acid instead of using 2-phenacyl thio nicotinic acid, 2-benzoyl-3-hydroxy-6-isopropyl thieno {2 and 3-b} pyridine was acquired to similar to Working Example 1.

ンを得た。

融点 69~71 deg C

【0025】

週施例 42-フェナシルニ基チン酸を用い勝代わりに 2-(4-(1-カルバモイルエチル)フェナシル)チオニ基チン酸を用い勝以外は、週施例 1 と同様にして 2-メチル-4'-(3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボニル)フェニルアセトアミドを得た。

融点 180~182 deg C

【0026】

週施例 5

2-フェナシルチオニ基チン酸を用い勝代わりに 2-(2,4-ジフルオロフェナシルチオ)ニ基チン酸を用い勝以外は、週施例 1 と同様にして 2-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジンを得た。

融点 194~196 deg C

【0027】

週施例 6

2-フェナシルチオニ基チン酸を用い勝代わりに 2-(4-(1-カルボキシエチル)フェナシルチオ)ニ基チン酸を用い勝以外は、週施例 1 と同様にして 2-(4-(3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボニル)フェニル)プロピオン酸を得た。

融点 164~165 deg C

【0028】

週施例 7

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネート 3.0g をメタノール 30ml に溶解し、2 規定ナトリウムのメトキシドのメタノール溶液 6.0ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応液に水 30ml を加え、酢酸酸性にした。

析出した結晶を濾取後、エタノールで再結晶し、黄色結晶の 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン 1.9g を得た。

融点 103~105 deg C

【0029】

週施例 8

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートをを用い勝代わりにメチル 2-(3,5-ジ第 3 級ブチル-4-ヒドロキシフェナシルチオ)ニ基チネートをを用い勝

melting point 69~71 deg C

【0025】

Other than 2 - using (4 - (1 -carbamoyl ethyl ) phenacyl ) thio nicotinic acid instead of using Working Example 4 2-phenacyl nicotinic acid, 2 -methyl-4' - (3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carbonyl ) phenyl acetamide was acquired to similar to Working Example 1.

melting point 180~182 deg C

【0026】

Working Example 5

Other than 2 - using (2 and 4 -difluoro phenacyl thio ) nicotinic acid instead of using 2 -phenacyl thio nicotinic acid, 2 - (2 and 4 -difluoro benzoyl ) -3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine was acquired to similar to Working Example 1.

melting point 194~196 deg C

【0027】

Working Example 6

Other than 2 - using (4 - (1 -carboxy ethyl ) phenacyl thio ) nicotinic acid instead of using 2 -phenacyl thio nicotinic acid, 2 - the(4 - (3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carbonyl ) phenyl ) propanoic acid was acquired to similar to Working Example 1.

melting point 164~165 deg C

【0028】

Working Example 7

It melted methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate 3.0g in methanol 30 ml, 1 hour it agitated with room temperature including methanol solution 6.0 ml of 2 normal sodium methoxide.

In reaction mixture it made acetic acid-acidified including water 30 ml.

crystal which it precipitated after filtering, recrystallization was donewith ethanol, 2 -benzoyl-3- hydroxy-6-methyl thieno {2 and 3 -b } pyridine 1.9g of yellow crystal was acquired.

melting point 103~105 deg C

【0029】

Working Example 8

Other than using methyl 2- (3 and 5 -di tertiary butyl-4- hydroxy phenacyl thio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, 2 - (3 and 5 -di tertiary

以外は、週施例 7 と同様にして 2-(3,5-ジ第 3 級  
ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-ヒドロキシチ  
エノ[2,3-b]ピリジンを得た。

融点 212~214 deg C

【0030】

週施例 9

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを  
用い勝代わりにメチル 2-(4-イソプロポキシフェナ  
シルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例  
7 と同様にして 3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロポキシ  
ベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジンを得た。

融点 96~98 deg C

【0031】

週施例 10

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを  
用い勝代わりにメチル 6-イソプロピル-2-フェナシ  
ルチオニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7  
と同様にして 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-イソプ  
ロピルフロ[2,3-b]ピリジンを得た。

融点 83~85 deg C

【0032】

週施例 11

2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン  
0.9g およびピリジン 0.3g をメチレンクロライド  
50ml に溶解し、氷冷下アセチルクロライド 0.3g  
を滴下し、氷冷下 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水洗し、乾燥して、溶媒  
を留去した。

残留した結晶をエタノールにて精製示勝と、3-ア  
セトキシ-2-ベンゾイルチエノ[2,3-b]ピリジンを得  
た。

融点 124~125 deg C

【0033】

以下、同様にして次の化合物を合成示勝ことが  
でき勝。

(12) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[3,2-c]ピリ  
ジン

(13) 2-ベンゾイル-3,5-ジヒドロキシチエノ[2,3-b]  
ピリジン

(14) 2-ベンゾイル-3,6-ジヒドロキシチエノ[2,3-b]  
ピリジン

(15) 2-ベンゾイル-5-クロロ-3-ヒドロキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン

butyl-4- hydroxy benzoyl )- 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 212~214 deg C

【0030】

Working Example 9

Other than using methyl 2- (4 -isopropoxy phenacyl thio )  
nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio  
nicotinate, 3-hydroxy -2- (4 -isopropoxy benzoyl ) thieno {2  
and 3 -b } pyridine was acquired to similar to Working  
Example 7.

melting point 96~98 deg C

【0031】

Working Example 10

Other than using methyl 6-isopropyl -2- phenacyl oxy  
nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio  
nicotinate, 2 -benzoyl-3- hydroxy-6-isopropyl furo {2 and 3  
-b } pyridine was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 83~85 deg C

【0032】

Working Example 11

2 -benzoyl-3- hydroxy thieno it melted {2 and 3 -b } pyridine  
0.9g and pyridine 0.3g in methylene chloride 50 ml, dripped  
under ice cooling acetyl chloride 0.3g, under ice cooling 3  
hours agitated.

After reaction termination, water wash it did reaction mixture,  
dried, removed solvent.

When crystal which remains is refined with ethanol , 3  
-acetoxy -2- benzoyl thieno the {2 and 3 -b } pyridine was  
acquired.

melting point 124~125 deg C

【0033】

Following compound can be synthesized below, to similar.

(12) 2 -benzoyl-3- hydroxy thieno {3 and 2 -c } pyridine

(13) 2 -benzoyl-3,5-dihydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine

(14) 2 -benzoyl-3,6-dihydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine

(15) 2 -benzoyl-5-chloro-3- hydroxy thieno {2 and 3 -b }

[2,3-b]ピリジン

(16) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-5-メトキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン(17) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-メトキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン(18) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-フェニルチエノ  
[2,3-b]ピリジン(19) 2-ベンゾイル-5-シアノ-3-ヒドロキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン(20) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリ  
ジン-5-カルボン酸

【0034】

(21) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-4,6-ジメチルチエ  
ノ[2,3-b]ピリジン、融点 139 deg C(22) メチル 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(23) 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]キノ  
リン、融点 193~194 deg C(24) 3-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロピオニル)チ  
エノ[2,3-b]ピリジン(25) 2-シンナモイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピ  
リジン(26) 3-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロピオイル)  
チエノ[2,3-b]ピリジン(27) 2-アセチル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリ  
ジン(28) 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ  
[2,3-b]ピリジン、融点 172~174 deg C (29) 3-ヒド  
ロキシ-2-(4-メチルチオベンゾイル)チエノ[2,3-b]  
ピリジン(30) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチル短ルフィニルベン  
ゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン

【0035】

(31) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチル短ルホニルベン  
ゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン (32) 3-ヒドロキシ  
-2-(4-ニトロベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン・  
1/2 水和物、融点 207~209 deg C(33) 3-ヒドロキシ-2-(2-ナフトイル)チエノ[2,3-b]  
ピリジン、融点 147~148 deg C(34) 3-ヒドロキシ-2-(3-テノイル)チエノ[2,3-b]ピ  
リジン、融点 182~184 deg C(35) 3-ヒドロキシ-2-(2-フロイル)チエノ[2,3-b]ピ  
リジン

pyridine

(16) 2-benzoyl-3-hydroxy-5-methoxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine(17) 2-benzoyl-3-hydroxy-6-methoxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine(18) 2-benzoyl-3-hydroxy-6-phenyl thieno {2 and 3 -b }  
pyridine(19) 2-benzoyl-5-cyano-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine(20) 2-benzoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine-5-carboxylic acid

【0034】

(21) 2-benzoyl-3-hydroxy-4,6-dimethyl thieno {2 and 3 -b }  
pyridine、melting point 139 deg C(22) methyl 2-benzoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine-5-carboxylate(23) 2-benzoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b } quinoline、  
melting point 193~194 deg C(24) 3-hydroxy-2-(3-phenyl propanoyl) thieno {2 and 3  
-b } pyridine

(25) 2-cinnamoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine

(26) 3-hydroxy-2-(3-phenyl propioloyl) thieno {2 and 3  
-b } pyridine

(27) 2-acetyl-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine

(28) 2-(4-chlorobenzoyl)-3-hydroxy thieno {2 and 3 -b }  
pyridine、melting point 172~174 deg C (29) 3-hydroxy-2-  
(4-methylthio benzoyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine(30) 3-hydroxy-2-(4-methyl sulfinyl benzoyl) thieno {2  
and 3 -b } pyridine

【0035】

(31) 3-hydroxy-2-(4-methyl sulfonyl benzoyl) thieno {2  
and 3 -b } pyridine (32) 3-hydroxy-2-(4-nitrobenzoyl)  
thieno {2 and 3 -b } pyridine \* 1/dihydrate、melting point  
207~209 deg C(33) 3-hydroxy-2-(2-naphthoyl) thieno {2 and 3 -b }  
pyridine、melting point 147~148 deg C(34) 3-hydroxy-2-(3-thenoyl) thieno {2 and 3 -b }  
pyridine、melting point 182~184 deg C

(35) 3-hydroxy-2-(2-furoyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine、

リジン、融点 161~162 deg C

(36) 3-ヒドロキシ-2-ニ基チノイルチエノ[2,3-b]ピリジン

(37) 3-ヒドロキシ-2-(2-チアゾリルカルボニル)チエノ[2,3-b]ピリジン

(38) 2-(4-シアノベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 205~207 deg C (39) 3-ヒドロキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン、融点 155~157 deg C (40) 2-(4-ブロモベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 165~167 deg C

【0036】

(41) 2-(3-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 118~121 deg C

(42) 2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 149~151 deg C

(43) 2-(2-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 155~158 deg C (44) 3-アセトキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン、融点 106~107 deg C

(45) 3-アセトキシ-2-(4-メチルベンゾイル)チエノ[2,3-b]ピリジン、融点 105~106 deg C (46) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 95~97 deg C

(47) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-ブロモメチルチエノ[2,3-b]ピリジン、融点 136~139 deg C

【0037】

製造例 1

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(フェニルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-フェニル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 236~239 deg C

【0038】

製造例 2

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 251~254 deg C

melting point 161~162 deg C

(36) 3 -hydroxy -2- nicotinoyl thieno {2 and 3 -b } pyridine

(37) 3 -hydroxy -2- (2 -thiazolyl carbonyl ) thieno {2 and 3 -b } pyridine

(38) 2 - (4 -cyano benzoyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 205~207 deg C (39) 3 -hydroxy -2- (4 -methyl benzoyl ) thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 155~157 deg C (40) 2 - (4 -bromo benzoyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 165~167 deg C

[0036]

(41) 2 - (3 -chlorobenzoyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 118~121 deg C

(42) 2 - (4 -fluoro benzoyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 149~151 deg C

(43) 2 - (2 -chlorobenzoyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 155~158 deg C (44) 3 -acetoxyl -2- (4 -fluoro benzoyl ) thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 106~107 deg C

(45) 3 -acetoxyl -2- (4 -methyl benzoyl ) thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 105~106 deg C (46) 3 -acetoxyl -2- benzoyl -6-methyl thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 95~97 deg C

(47) 3 -acetoxyl -2- benzoyl -6-bromomethyl thieno {2 and 3 -b } pyridine、 melting point 136~139 deg C

[0037]

Production Example 1

Other than using methyl 2- (phenyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- phenyl-3- hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 236~239 deg C

[0038]

Production Example 2

Other than using methyl 2- (2 and 4 -difluoro phenyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- (2 and 4 -difluoro phenyl) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 251~254 deg C

【0039】

## 製造例 3

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)-6-イソプロピルニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 224~229 deg C

【0040】

## 製造例 4

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイルメチルチオ)-6-メチルニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 274~278 deg C

【0041】

## 製造例 5

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(2,6-ジメチルフェニルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 210~212 deg C

【0042】

## 製造例 6

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(3-クロロフェニルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 249 deg C(分解)

【0043】

## 製造例 7

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシチエノ

【0039】

## Production Example 3

methyl 2- (2 and 4 -difluoro phenyl carbamoyl methylthio ) - other than using 6 -isopropyl nicotinate, N- (2 and 4 -difluoro phenyl) - 3 -hydroxy-6-isopropyl thieno the{2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate to similar to the Working Example 7.

melting point 224~229 deg C

【0040】

## Production Example 4

methyl 2- (2 and 4 -difluoro phenyl carbamoyl methylthio ) - other than using 6 -methyl nicotinate, N- (2 and 4 -difluoro phenyl) - 3 -hydroxy-6-methyl thieno the{2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate to similar to the Working Example 7.

melting point 274~278 deg C

【0041】

## Production Example 5

Other than using methyl 2- (2 and 6 -dimethylphenyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- (2 and 6 -dimethylphenyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 210~212 deg C

【0042】

## Production Example 6

Other than using methyl 2- (3 -chlorophenyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- (3 -chlorophenyl ) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 249 deg C (Disassembly)

【0043】

## Production Example 7

Other than using methyl 2- (3 -trifluoromethyl phenyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- (3 -trifluoromethyl phenyl) - 3 -hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working



[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 223~224 deg C

【0044】

製造例 8

メチル 6-メチル-2-フェナシルチオニ基チネートを用い勝代わりにメチル 2-(ヘキシルカルバモイルメチルチオ)ニ基チネートを用い勝以外は、週施例 7 と同様にして N-ヘキシル-3-ヒドロキシチエノ [2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

融点 116~118 deg C

【0045】

製造例 9

メチル 3-ヒドロキシチエノ [2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート 4.2g をエチレングリコール 20ml に溶解し、ベンジルアミン 4.4g を加え、130 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液に水酸化ナトリウムの水溶液を加え、トルエンで洗浄した。

水層を酢酸酸性にし、析出した結晶を濾取後、メタノールで再結晶し、黄色結晶の N-ベンジル-3-ヒドロキシチエノ [2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド 1.2g を得た。

融点 164~165 deg C

Example 7.

melting point 223~224 deg C

[0044]

Production Example 8

Other than using methyl 2- (hexyl carbamoyl methylthio ) nicotinate instead of using methyl 6-methyl -2- phenacyl thio nicotinate, the N- hexyl-3- hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide was acquired to similar to Working Example 7.

melting point 116~118 deg C

[0045]

Production Example 9

It melted methyl 3- hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylate 4.2g in ethylene glycol 20 ml, 2 hours it agitated with 130 deg C including benzylamine 4.4g.

In reaction mixture you washed with toluene including sodium hydroxide water solution.

water layer was designated as acetic acid-acidified, crystal which was precipitated after filtering, recrystallization was done with methanol, the N- benzyl-3- hydroxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide 1.2g of yellow crystal was acquired.

melting point 164~165 de g C